

⑩ 日本国特許庁 (JP) ⑪ 特許出願公開
 ⑫ 公開特許公報 (A) 平4-59779

⑬ Int. Cl.⁵
 C 07 D 487/22
 A 61 K 49/00

識別記号 庁内整理番号
 C 7019-4C
 C 8415-4C

⑭ 公開 平成4年(1992)2月26日

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全17頁)

⑮ 発明の名称 ポルフィリン誘導体とその用途

⑯ 特 願 平2-168499
 ⑯ 出 願 平2(1990)6月28日

⑰ 発明者 阪田 功 岡山県笠岡市小平井1766番地の4
 ⑰ 発明者 中島 進 北海道旭川市緑が丘五条4丁目4番地の34
 ⑰ 発明者 小清水 弘一 奈良県奈良市法蓮山添西町856番地の10
 ⑰ 発明者 高田 弘之 岡山県浅口郡里庄町里見2098番地
 ⑰ 発明者 乾 裕史 岡山県笠岡市笠岡2430番地
 ⑰ 出願人 東洋薄荷工業株式会社 岡山県浅口郡里庄町大字浜中75番地の1
 ⑰ 代理人 弁理士 高橋 三郎

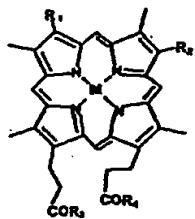
明細書

1. 発明の名称

ポルフィリン誘導体とその用途

2. 特許請求の範囲

1. 一般式 (1)



(式中、R₁ 及び R₂ はそれぞれ -CH=CH-、
 -CH(OR)CH-、または -CH[O- (低級アルキレン-O)]CH-、
 R₃ 及び R₄ は -OH または多官能性化合物から
 水素を除いた残基、

n は 1 ~ 2、

R は -H、アルキル、アルケニル、バーフルオロ
 アルキル、環式化合物または多官能性化合物から
 水素を除いた残基、

M は金属) で示される金属ポルフィリン化合物。

2. 請求項 1. 記載の金属ポルフィリン化合物 (1) からなる核磁気共鳴用造影剤。

3. 次のイメージングに使用される請求項 2 記載の核磁気共鳴用診断剤。

3. 発明の詳細な説明

(イ) 産業上の利用分野

本発明は、ポルフィリン誘導体とその用途、
 に金属ポルフィリン誘導体を有効成分とする核磁
 気共鳴用造影剤および/または核磁気共鳴による
 症の診断剤に関する。

(ロ) 前述の技術

従来から、ポルフィリン誘導体が癌組織に対して、選択性的な蓄積性を有することはよく知られている。しかしながら、癌組織に対する選択性もまだ充分でない。一方、ポルフィリン誘導体は光によって毒性を発揮するため、これを人体に投与した場合、患者は正常組織に集まつたポルフィリン誘導体が体外に排出されるまで長時間にわたって確所にとどまることが必要となる。

また、癌を描出する核磁気共鳴診断用 (MRI) 造影剤の開発は、医療分野における近年のテーマの一つである。現在臨床的にはガドリニウム-ジエチレントリアミン五酢酸 (Gd-DTPA) が唯一の薬剤として用いられている。しかしながらこの薬剤は体内での分布に組織特異性がなく、ほとんどが細胞外液に分布し、腎臓から尿中に体外へ排泄されてしまうため応用範囲は限られている。そこで組織特異的に分布する造影剤の開発が望まれていた。

核磁気共鳴イメージング (MRI) 用造影剤としては常磁性金属の Mn や Fe が考えられる。Phillips らが Mn-テトラ (4-スルホナトフェニル) ボルフィリン (Mn-TPPS) を合成し MRI 効果を発表している。[Cancer Research 48, 4804 (1988)]。そしてこの薬剤について Lyon, Patronas らも報告 [Magnetic Resonance in Medicine, 4, 24 (1987), Cancer Treatment Reports, 70, 391 (1986)] し、特開平1-275583号にも開示されているが、この

TPPS 誘導体は毒性が強く、癌組織選択性もなく、また投与量も 100 mg / kg 体重以上と多量必要とするため実用化が困難である。

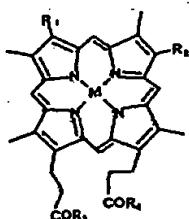
(八) 発明が解決しようとする問題点

本発明者らは、癌組織に対する良好な集積性を維持したまま光毒性を低減させたボルフィリン誘導体を探索し、癌のイメージングに適した MRI 造影剤を提供することを目的として、種々の研究を重ねた。

(二) 問題を解決するための手段

その結果、前記誘導体 [特開平1-146615号、米国出願 375482号 (1989)、欧州出願 89112955, 3号 (1989)] の中で多官能性基を有する特定の側鎖を結合させたある種の金属ボルフィリン誘導体が、癌組織に対して優れた集積性と癌部に低減された光毒性を有し、かつ良好な MRI 造影効果を有することを見出した。

本発明は上記の知見に基いて完成されたものであって、その要旨は式 (1)



(式中、R₁ 及び R₂ はそれぞれ -CH=CH₂、-CH(O R)CH₂、または -CH[O-(低級アルキレン-O)]R₁CH₂。

R₃ 及び R₄ は -OH または多官能性化合物から水素を除いた残基。

n は 1 ~ 2。

R は -H、アルキル、アルケニル、バーフルオロアルキル、環式化合物または多官能性化合物から水素を除いた残基。

M は金属) で示される金属ボルフィリン化合物に存する。

上記各記号の意味に固して使用された「低級アルキレン」なる語は炭素数 5 以下、好ましくは炭素数 1 ~ 3 のアルキレン (例えばエチレン、トリ

メチレン、プロピレン等) を意味し、「アルキル」なる語は炭素数 20 以下、好ましくは炭素数 1 ~ 18 のアルキル (例えばメチル、エチル、カーボロピル、ヘキシル、オクチル、デシル、ジヒドロシトロネリル、ウンデシル、ドデシル、テトラデシル、オクタデシル等) を意味し、「アルケニル」なる語は炭素数 20 以下、好ましくは炭素数 6 ~ 18 のアルケニル (例えばヘキセニル、オクテニル、グラニル、シトロネリル、オクタデセニル等) を意味する。

「バーフルオロアルキル」なる語は炭素数 20 以下、好ましくは炭素数 2 ~ 11 のバーフルオロアルキル (例えばヘキサフルオロブチル、オクタフルオロベンチル、ドデカフルオロヘブチル、ベンタデカフルオロオクチル等) を意味し、「環式化合物」なる語は 7 異環以下の環式化合物 (例えばシクロヘキシル、メンチル等) を意味する。

「多官能性化合物」なる語は少なくとも 2 個の官能基 (例えば -NH₂、-OH、-O-、-SH、-S-、-COOH、-CN、ハロゲン等)

を有するものを示し、好ましくはアミノ酸類（例えばグリシン、システィン、グルタミン酸、アラニン、シスチン、アスパラギン酸、アスパラギン、バリン、メチオニン、グルタミン、ロイシン、フェニルアラニン、イソロイシン、セリン、トリプトファン、スレオニン、ヒステジン、リジン、チロシン等）、ポリアミン類（例えばエチレンジアミン、ヘキサメチレンジアミン、ヒドラジン、テトラエチレンベンタミン等）、多価アルコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、メチルセロソルブ、エチルセロソルブ、カルピトール、グリセリン等）、複素環式アルコール類（例えばテトラヒドロフルフリルアルコール、テトラヒドロビラン-2-メタノール、3-ヒドリジン-メタノール等）、アミノアルコール類（例えばモノエタノールアミン、ジメチルアミノエタノール、ヒドロキシアミン、ヒドラジノエタノール等）、シアノアルコール類（例えばエチレンシアニドリン）、含硫アルコール類（例えばメチオノール等）、ハロゲンアルコール類（例えばモノ

プロモエタノール、トリクロロアルコール等）、フェニルアルコール、タウリン、ヒドロキシ酢酸等が使用されてよい。なお、これらの中には光学活性を持つ物質もあるが、その際にはレバ体、D体、DL体のどれを使用してもよいし、また合成反応中にDL体に変化したものでもよい。またこれらはアルカリ金属塩の形で使用されてもよい。

本発明の金属ポルフィリン化合物（I）は、自体常温によって製造することができる。通常は、まず式（I）に対応するポルフィリン化合物であって、R₁およびR₂を有するものを構成し（工程a）、ついでこれに金属を導入し（工程b）、得られた金属ポルフィリン化合物のR₁およびR₂に多官能性化合物（例えばアミノ酸等）の残基を結合せしめる（工程c）。また必ずしも工程（a）、（b）、（c）と順次反応せしめる必要もなく、例えば工程（b）、（a）、（c）または工程（a）、（c）、（b）のように工程順が代わっても良い。

構成工程（aおよびb）はJ. E. Falk著

[Porphyrins and Metalloporphyrins] (Elsevier 発行、1975年) 等に記載された常温の方法によってこれを行うことが出来る。例えば式（I）に対応するR₁およびR₂を有する金属ポルフィリン化合物であるものは、特開昭61-7279号、特開昭61-83185号や特許公報昭63-13997号および特願平1-146615号に記載された方法に従ってこれを調製すれば良い。すなわち工程（a）についてはポルフィリン化合物（I）のR₁およびR₂側鎖にRを導入すればよいから、多官能性化合物はその水酸基について反応させてもよく、それ以外の官能基（例えばアミノ基）について反応させてもよい。例えば水酸基を有する多官能性化合物を使用する場合にはあらかじめポルフィリン化合物（I）のBr⁻誘導体を調製し、これと多官能性化合物の水酸基との間で反応を進行させることが好ましく、このため多官能性化合物の他の官能基を適宜に保護することが行われてもよい。工程（b）については通常、金属の塩化物、酢酸塩、硫酸塩、硝酸塩等を使

用してこれを行う。金属の種類としては、V、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Rh、Pdなどがあげられる。またこの金属導入工程（b）は（a）工程の前後を問わず、必要に応じ調製しても良い。例えば、先ず金属導入工程（b）を行い、ついで金属ポルフィリン化合物のBr⁻誘導体を調製し、これと官能性化合物との間で反応（工程c）を進行させても何ら問題はない。人為的に合成する代わりに、植物や動物のような天然資源からこれを採取してもよい。

このようにして構成した金属ポルフィリン化合物を次に多官能性化合物の残基の結合工程（c）に付す。すなわち、R₁およびR₂の少なくとも一つが水酸基である金属ポルフィリン化合物（I）に多官能性化合物（主としてアミノ酸、ポリアミンおよびアミノアルコール類等）を反応させて、R₁およびR₂の少なくとも一つが多官能性化合物担持金属ポルフィリン化合物（I）を製造する。このものは東屋ら著【ペプチド合成の基礎と実験】（九書発行、1985年）等に記載された

常法の方法によってこれを行なうことができる。特開昭64-61481号および特願平1-146615号に記載された方法に従ってこれを調製すればよい。人為的に合成する代わりに、植物や動物のような天然資源からこれを採取してもよい。

この場合要は金属ポルフィリン化合物(I)の側鎖に多官能性化合物の残基を導入すればよいから、多官能性化合物はそのアミノ基について反応させてもよく、それ以外の官能基(例えば水酸基)について反応させてもよい。例えばアミノ基を有する多官能性化合物を使用する場合には一般に金属ポルフィリン化合物(I)のR₁およびR₂側鎖のカルボキシル基と多官能性化合物のアミノ基との間で反応を進行させることができやすく、このため前者のカルボキシル基または/および後者のアミノ基を常法の反応性基に変換したり、両者に存在する反応に因与することが好ましくない官能基を適宜に保護することが考慮されてよい。なほいすれの場合も適宜脱水剤や脱離剤のような反

(以下Mn-HPと言う)

(3) Mn-プロトボルフィニルモノチロシン

(以下Mn-PP-monoTyrと言う)

(4) Mn-プロトボルフィニルジチロシン

(以下Mn-PP-dITyrと言う)

(5) 2,4-ビス(1-メトオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィリン(以下C₁-Mn-DPと言う)

(6) 2,4-ビス(1-メトオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニルジ6-アミノカプロン酸(以下C₁-Mn-DP-dIGACと言う)

(7) 2,4-ビス(1-エトオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィリン(以下C₂-Mn-DPと言う)

(8) 2,4-ビス[1-(2-シアノエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィリン(以下CN-Mn-DPと言う)

(9) 2,4-ビス[1-(2-シアノエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル

活性剤や総合剤の使用も考慮されてよい。

以下、代表例を挙げて金属ポルフィリン化合物(I)の調製を更に具体的に説明する。例えば、多官能性化合物がアミノ基を持った場合には、先ずR₁およびR₂の少なくとも一つが水酸基を持った金属ポルフィリン化合物(特開昭61-7279号、昭61-83185号、特許公報昭63-13997号または特願平1-146615号)にアミノ基を持ち多官能性化合物(例えばアミノ酸メチルエスチル等)を溶媒中で総合剤(例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)や水溶性カルボジイミド(WSC))等を用いて反応せしめて、R₁およびR₂の側鎖に少なくとも一つのアミド基を持ち多官能性化合物が結合した金属ポルフィリン化合物(I)を得る。その具体例としては以下のものを挙げることが出来る。

(1) Mn-プロトボルフィリン

(以下Mn-PPと言う)

(2) Mn-ヘマトボルフィリン

シアスパラギン酸(以下CN-Mn-DP-diAaspと言う)

(10) 2-[1-(2-ヒドロオキシエチルオキシ)エチル]-4-エテニル-Mn-デューテロボルフィリン(以下monoEG-Mn-DPと言う)

(11) 2-[1-(2-ヒドロオキシエチルオキシ)エチル]-4-エテニル-Mn-デューテロボルフィニルモノグリシン(以下monoEG-Mn-DP-monoG1とと言う)

(12) 2-[1-(2-ヒドロオキシエチルオキシ)エチル]-4-エテニル-Mn-デューテロボルフィニルジグリシン(以下monoEG-Mn-DP-dIG1とと言う)

(13) 2-[1-(2-ヒドロオキシエチルオキシ)エチル]-4-エテニル-Mn-デューテロボルフィニルシアスパラギン酸(以下monoEG-Mn-DP-diAaspとと言う)

(14) 2-[1-(2-ヒドロオキシエチルオキシ)エチル]-4-エテニル-Mn-デューテロ

ボルフィニル ジフェニルアラニン (以下 *monoEG-Mn-DP-dipheno* と言う)

(15) 2-[1-(2-ヒドロオキシエチルオキシ)エチル]-4-エチニル-Mn-デューテロボルフィニル ジセリン (以下 *monoEG-Mn-DP-dipheno* と言う)

(16) 2,4-ビス[1-(2-ヒドロオキシエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィリジン (以下 *EG-Mn-DP* と言う)

(17) 2,4-ビス[1-(2-ヒドロオキシエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル モノグリシン (以下 *EG-Mn-DP-monoGly* と言う)

(18) 2,4-ビス[1-(2-ヒドロオキシエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル ジグリシン (以下 *EG-Mn-DP-digly* と言う)

(19) 2,4-ビス[1-(2-ヒドロオキシエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル モノセリン (以下 *EG-Mn-DP-DP-dipheno* と言う)

(20) 2,4-ビス[1-(2-ヒドロオキシエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル モノチロシン (以下 *EG-Mn-DP-monoTyro* と言う)

(21) 2,4-ビス[1-(2-ヒドロオキシエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル ジチロシン (以下 *EG-Mn-DP-dityro* と言う)

(22) 2,4-ビス[1-(2-ヒドロオキシエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル ジアスパラギン酸 (以下 *EG-Mn-DP-diasp* と言う)

(23) 2,4-ビス[1-(2-ヒドロオキシエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル ジ6-アミノカプロン酸 (以下 *EG-Mn-DP-6diamino* と言う)

(24) 2,4-ビス[1-(2-ヒドロオキシエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル ジ6-アミノカブロイル ジアスパラギン酸 (以下 *EG-Mn-DP-diamino-6dial* と言う)

(25) 2,4-ビス[1-(2-ヒドロオキシエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル ジ6-アミノカブロイル ジアスパラギン酸 (以下 *DEG-Mn-DP-diamino-6dial* と言う)

monoSor と言う)

(26) 2,4-ビス[1-(2-ヒドロオキシエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル ジセリン (以下 *EG-Mn-DP-dipheno* と *Sor* と言う)

(27) 2,4-ビス[1-(2-ヒドロオキシエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル モノアスパラギン酸 (以下 *EG-Mn-DP-monoAsp* と言う)

(28) 2,4-ビス[1-(2-ヒドロオキシエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル ジアスパラギン酸 (以下 *EG-Mn-DP-diasp* と言う)

(29) 2,4-ビス[1-(2-ヒドロオキシエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル モノフェニルアラニン (以下 *EG-Mn-DP-monoPhe* と言う)

(30) 2,4-ビス[1-(2-ヒドロオキシエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル ジフェニルアラニン (以下 *EG-Mn-DP-dipheno* と言う)

イニル ジトラネキサム酸 (以下 *EG-Mn-DP-ditrim* と言う)

(31) 2,4-ビス[1-(2-(2-ヒドロオキシエチルオキシ)エチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィリジン (以下 *DEG-Mn-DP* と言う)

(32) 2,4-ビス[1-(2-(2-ヒドロオキシエチルオキシ)エチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル ジアスパラギン酸 (以下 *DEG-Mn-DP-diasp* と言う)

(33) 2,4-ビス[1-(2-(2-ヒドロオキシエチルオキシ)エチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル ジ6-アミノカブロイル ジアスパラギン酸 (以下 *DEG-Mn-DP-diamino-6dial* と言う)

(34) 2,4-ビス[1-(2-(2-ヒドロオキシエチルオキシ)エチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル ジ6-アミノカブロイル ジアスパラギン酸 (以下 *DEG-Mn-DP-diamino-6dial* と言う)

(34) 2, 4-ビス [1-(2, 3-ジヒドロオキシプロピルオキシ)エチル] - Mn-テューテロボルフィリン (以下FG, - Mn-DP-dIA&Pと言う)

(35) 2, 4-ビス [1-(2, 3-ジヒドロオキシプロピルオキシ)エチル] - Mn-テューテロボルフィニル ジアスパラギン酸 (以下FG, - Mn-DP-dIA&Pと言う)

(36) 2, 4-ビス [1-(2, 3-ジヒドロオキシプロピルオキシ)エチル] - Mn-テューテロボルフィニル ジアスパラギン酸 (以下FG, - Mn-DP-dIA&Pと言う)

(37) 2, 4-ビス [1-(2, 3-ジヒドロオキシプロピルオキシ)エチル] - Mn-テューテロボルフィニル ジ6-アミノカブロン酸 (以下G, - Mn-DP-dIGACと言う)

(38) 2, 4-ビス [1-(2, 3-ジヒドロオキシプロピルオキシ)エチル] - Mn-テューテロボルフィニル ジアスパラギン酸 (以下FG, - Mn-DP-dIA&Pと言う)

(39) 2, 4-ビス (1-ブロボオキシエチル) - Mn-テューテロボルフィニル ジアスパラギン酸 (以下FG, - Mn-DP-dIA&Pと言う)

(40) 2-(1-フェニチルオキシエチル) - 4-エチニル - Mn-テューテロボルフィニル ジアスパラギン酸 (以下C, - Mn-DP-dIA&Pと言う)

(41) 2, 4-ビス (1-デシルオキシエチル) - Mn-テューテロボルフィニル ジグリシン (以下C, - Mn-DP-dIG1uとと言う)

(42) 2, 4-ビス (1-オクチルオキシエチル) - Mn-テューテロボルフィニル ジアスパラギン酸 (以下C, - Mn-DP-dIG1uと言う)

(43) 2, 4-ビス (1-オクチルオキシエチル) - Mn-テューテロボルフィニル ジアスパラギン酸 (以下C, - Mn-DP-dIA&Pと言う)

(44) 2, 4-ビス (1-フェニチルオキシエチル) - Mn-テューテロボルフィニル ジアスパラギン酸 (以下C, - Mn-DP-dIA&Pと言う)

(45) 2, 4-ビス (1-デシルオキシエチル) - Mn-テューテロボルフィニル ジアスパラギン酸 (以下C, - Mn-DP-dIA&Pと言う)

(46) 2, 4-ビス (1-デシルオキシエチル) - Mn-テューテロボルフィニル ジアラニン (以下C, - Mn-DP-dIA1uと言う)

(47) 2, 4-ビス (1-デシルオキシエチル) - Mn-テューテロボルフィニル ジアラニン (以下C, - Mn-DP-dIA1uと言う)

(48) 2, 4-ビス (1-デシルオキシエチル) - Mn-テューテロボルフィニル ジロイシン (以下C, - Mn-DP-dILeuと言う)

(49) 2, 4-ビス (1-デシルオキシエチル) - Mn-テューテロボルフィニル ジセリン (以下C, - Mn-DP-dISerと言う)

(50) 2, 4-ビス (1-デシルオキシエチル) - Mn-テューテロボルフィニル ジシスティン (以下C, - Mn-DP-dICysと言う)

Mn-テューテロボルフィニル ジアスパラギン酸 (以下C, - Mn-DP-dIA&Pと言う)

(40) 2, 4-ビス (1-ベンチルオキシエチル) - Mn-テューテロボルフィニル ジアスパラギン酸 (以下C, - Mn-DP-dIA&Pと言う)

(41) 2, 4-ビス (1-ヘキシルオキシエチル) - Mn-テューテロボルフィニル ジアスパラギン酸 (以下C, - Mn-DP-dIA&Pと言う)

(42) 2, 4-ビス (1-オクチルオキシエチル) - Mn-テューテロボルフィニル ジグリシン (以下C, - Mn-DP-dIG1uと言う)

(43) 2, 4-ビス (1-オクチルオキシエチル) - Mn-テューテロボルフィニル ジアスパラギン酸 (以下C, - Mn-DP-dIA&Pと言う)

(44) 2, 4-ビス (1-フェニチルオキシエチル) - Mn-テューテロボルフィニル ジアスパラギン酸 (以下C, - Mn-DP-dIA&Pと言う)

(51) 2, 4-ビス (1-デシルオキシエチル) - Mn-テューテロボルフィニル ジアスパラギン酸 (以下C, - Mn-DP-dIA&Pと言う)

(52) 2, 4-ビス (1-デシルオキシエチル) - Mn-テューテロボルフィニル ジ-D-アスパラギン酸 (以下C, - Mn-DP-dI[D]A&Pと言う)

(53) 2, 4-ビス (1-デシルオキシエチル) - Mn-テューテロボルフィニル ジグルタミン酸 (以下C, - Mn-DP-dIG1uと言う)

(54) 2, 4-ビス (1-デシルオキシエチル) - Mn-テューテロボルフィニル ジフェニルアラニン (以下C, - Mn-DP-dIPheと言う)

(55) 2, 4-ビス (1-デシルオキシエチル) - Mn-テューテロボルフィニル ジグリシルジアスパラギン酸 (以下C, - Mn-DP-dIG1y-dIA&Pと言う)

(56) 2, 4-ビス (1-デシルオキシエチル) - Mn-テューテロボルフィニル ジロイシルウ

アスパラギン酸 (以下 C₁₀-Mn-DP-dIAsP
Leu-dIAsP と言う)

)

(67) 2、4-ビス (1-デシルオキシエチル)
- Mn-デューテロボルフィニル ジフェニルア
ラニルジアスパラギン酸 (以下 C₁₀-Mn-DP
- dIPh-e-dIAsP と言う)

(68) 2-(1-デシルオキシエチル)-4-エ
チニル-Mn-デューテロボルフィニル ジロイ
シン (以下 C₁₀-Mn-DP-dILeu と
言う)

(69) 2-(1-デシルオキシエチル)-4-エ
チニル-Mn-デューテロボルフィニル ジグル
タミン酸 (以下 C₁₀-Mn-DP-dIGlu と
言う)

(70) 2、4-ビス (1-グラニルオキシエチル
)- Mn-デューテロボルフィリン (以下 C₁₀
-Mn-DP と言う)

(71) 2、4-ビス (1-グラニルオキシエチル
)- Mn-デューテロボルフィニル ジアスパラ

(72) 2-(1-ジヒドロシトロネリルオキシエ
チル)-4-エチニル-Mn-デューテロボルフ
ィニル ジアスパラギン酸 (以下 C₁₀-Mn
-Dp-dIAsP と言う)

(73) 2、4-ビス (1-メンチルオキシエチル
)- Mn-デューテロボルフィニル ジアスパ
ラギン酸 (以下 C₁₀-Mn-DP-dIAsP と
言う)

(74) 2-(1-メンチルオキシエチル)-4-
エチニル-Mn-デューテロボルフィニル ジア
スパラギン酸 (以下 C₁₀-Mn-DP-dIAsP
- dIAsP と言う)

(75) 2、4-ビス (1-ウンデシルオキシエ
チル)- Mn-デューテロボルフィニル ジアス
パラギン酸 (以下 C₁₀-Mn-DP-dIAsP と
言う)

(76) 2、4-ビス (1-ドデシルオキシエチ
ル)- Mn-デューテロボルフィニル ジアスパ
ラギン酸 (以下 C₁₀-Mn-DP-dIAsP-tetra
AsP と言う)

(77) 2-(1-ドデシルオキシエチル)-4-
エチニル-Mn-デューテロボルフィニル ジア
スパラギン酸 (以下 C₁₀-Mn-DP-dIAsP-tetra
AsP と言う)

ギン酸 (以下 C₁₀-Mn-DP-dIAsP
と言う)

(78) 2、4-ビス (1-シトロネリルオキシエ
チル)- Mn-デューテロボルフィリン (以下
C₁₀-Mn-DP と言う)

(79) 2、4-ビス (1-シトロネリルオキシエ
チル)- Mn-デューテロボルフィニル モノア
スパラギン酸 (以下 C₁₀-Mn-DP-dIAsP と
言う)

(80) 2、4-ビス (1-シトロネリルオキシエ
チル)- Mn-デューテロボルフィニル ジアス
パラギン酸 (以下 C₁₀-Mn-DP-dIAsP と
言う)

(81) 2、4-ビス (1-ジヒドロシトロネリル
オキシエチル)- Mn-デューテロボルフィリン
(以下 C₁₀-Mn-DP と言う)

(82) 2、4-ビス (1-ジヒドロシトロネリル
オキシエチル)- Mn-デューテロボルフィニル
ジアスパラギン酸 (以下 C₁₀-Mn-DP-dIAsP と
言う)

- Mn-デューテロボルフィニル ジグリシン
(以下 C₁₀-Mn-DP-dIGlu と言う)

(73) 2、4-ビス (1-ドデシルオキシエチ
ル)- Mn-デューテロボルフィニル ジアスパ
ラギン酸 (以下 C₁₀-Mn-DP-dIAsP と
言う)

(74) 2、4-ビス (1-ドデシルオキシエチ
ル)- Mn-デューテロボルフィニル ジグルタミ
ン酸 (以下 C₁₀-Mn-DP-dIGlu と言う)

(75) 2、4-ビス (1-ドデシルオキシエチ
ル)- Mn-デューテロボルフィニル ジアスパ
ルチトラグリシン (以下 C₁₀-Mn-DP-dIAsP
- tetra Glu と言う)

(76) 2、4-ビス (1-ドデシルオキシエチ
ル)- Mn-デューテロボルフィニル ジアスパ
ラギン酸 (以下 C₁₀-Mn-DP-dIAsP-tetra
AsP と言う)

(77) 2-(1-ドデシルオキシエチル)-4-
エチニル-Mn-デューテロボルフィニル ジア
スパラギン酸 (以下 C₁₀-Mn-DP-dIAsP-tetra
AsP と言う)

A S P と 言 う)

(78) 2, 4-ビス (1-トリデシルオキシエチル) - Mn-デューテロボルフィニル ジアスパラギン酸 (以下 C₁₁-Mn-DP-diA*P と 言 う)

(79) 2, 4-ビス (1-テトラデシルオキシエチル) - Mn-デューテロボルフィニル ジアスパラギン酸 (以下 C₁₄-Mn-DP-diA*P と 言 う)

(80) 2, 4-ビス (1-テトラデシルオキシエチル) - Mn-デューテロボルフィニル ジアスパルチルテトラスパラギン酸 (以下 C₁₄-Mn-DP-diA*P-tetra A*P と 言 う)

(81) 2, 4-ビス (1-ファルネシルオキシエチル) - Mn-デューテロボルフィリン (以下 C₁₄-Mn-DP と 言 う)

(82) 2, 4-ビス (1-ファルネシルオキシエチル) - Mn-デューテロボルフィニル ジアスパラギン酸 (以下 C₁₄-Mn-DP-diA*P と 言 う)

C₁₄-Mn-DP と 言 う)

(83) 2, 4-ビス (1-オクタデセニルオキシエチル) - Mn-デューテロボルフィニル ジアスパラギン酸 (以下 C₁₈-Mn-DP-diA*P と 言 う)

(84) 2, 4-ビス (1-オクタデセニルオキシエチル) - Mn-デューテロボルフィニル ジアスパルチルテトラスパラギン酸 (以下 C₁₈-Mn-DP-diA*P-tetra A*P と 言 う)

(85) 2, 4-ビス (1-フィチルオキシエチル) - Mn-デューテロボルフィリン (以下 C₁₀-Mn-DP と 言 う)

(86) 2, 4-ビス (1-テトラヒドロフルフリルオキシエチル) - Mn-デューテロボルフィリン (以下 C₉-Fr-an-Mn-DP と 言 う)

(87) 2, 4-ビス (1-テトラヒドロフルフリルオキシエチル) - Mn-デューテロボルフィニル ジアスパラギン酸 (以下 C₉-Fr-an-Mn-DP-diA*P と 言 う)

(88) 2, 4-ビス (1-ファルネシルオキシエチル) - Mn-デューテロボルフィニル ジ6-アミノカプロイル ジアスパラギン酸 (以下 C₁₁-Mn-DP-diA*P-C₆-A と 言 う)

(89) 2, 4-ビス (1-ファルネシルオキシエチル) - Mn-デューテロボルフィニル ジ12-アミノドデカノイル ジアスパラギン酸 (以下 C₁₃-Mn-DP-diA*P-C₁₂-A と 言 う)

(90) 2, 4-ビス (1-ヘキサデシルオキシエチル) - Mn-デューテロボルフィニル ジアスパラギン酸 (以下 C₁₆-Mn-DP-diA*P と 言 う)

(91) 2, 4-ビス (1-オクタデシルオキシエチル) - Mn-デューテロボルフィニル ジアスパルチルテトラスパラギン酸 (以下 C₁₈-Mn-DP-diA*P-tetra A*P と 言 う)

(92) 2, 4-ビス (1-オクタデセニルオキシエチル) - Mn-デューテロボルフィリン (以下

(93) 2, 4-ビス [1-(テトラヒドロ-2-ピランメチルオキシ)エチル] - Mn-デューテロボルフィリン (以下 C₉-Pyran-Mn-DP と 言 う)

(94) 2, 4-ビス [1-(テトラヒドロ-2-ピランメチルオキシ)エチル] - Mn-デューテロボルフィニル ジアスパラギン酸 (以下 C₉-Pyran-Mn-DP-diA*P と 言 う)

(95) 2, 4-ビス (1-ニコチニルオキシエチル) - Mn-デューテロボルフィリン (以下 Nct-Mn-DP と 言 う)

(96) 2, 4-ビス (1-ニコチニルオキシエチル) - Mn-デューテロボルフィニル ジアスパラギン酸 (以下 Nct-Mn-DP-diA*P と 言 う)

(97) 2, 4-ビス [1-(2-メチルチオプロピルオキシ)エチル] - Mn-デューテロボルフィリン (以下 Msp-Mn-DP と 言 う)

(98) 2, 4-ビス [1-(2-メチルチオプロピルオキシ)エチル] - Mn-デューテロボルフ

イニル ジアスバラギン酸 (以下MSP-Mn-DP-91AsPと書く)

(98) 2、4-ビス(1-オクタフルオロベンチルオキシエチル)-Mn-テューテロボルフィリン(以下C₁₈H₁₄F₈O₂ - Mn - DPと言う)

(100) 2、4-ビス(1-オクタフルオロベンチルオキシエチル)-Mn-テューテロボルフィニル-ジグリシン(以下C₁₀H₁₈F₈O₂N₂)-Mn-DP-dIG 1 イと音う)

(101) 2 - (1 - オクタフルオロベンチルオキシエチル) - 4 - エチニル - M カ - テューテロボルフィニル - ジグリシン (以下 C - 101 - M カ - D P - 41G 1 シと書う)

(102) 2、4-ビス(3-オクタフルオロベンチルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニルジアスバラギン酸(以下C₁₈H₂₂F₁₈O₂ - Mn - D.P. = diAsoPと言う)

(103) 2 - (1 - オクタフルオロベンチルオキシエチル) - 4 - エチニル - Mn - デュ - テロボルフィニル ジアスバラキン酸 (以下 C-103) -

(108) Fe-プロトボルフィニルジグリシン
以下 Fe-PP-dIGly と言う)

(109) 2 - [1 - (2 - ヒドロオキシエチルオキシ) エチル] - 4 - エチニル - Fe - デューテロボルフィリン (以下 *monoEG-Fe-DP* と書う)

(1110) 2 - [1 - (2 - ヒドロオキシエチルオキシ) エチル] - 4 - エチニル - F ロ - デュ - テロボルフィニル ジクリシン (以下 mono E G -)

(111) 2, 4-ビス [1-(2-ヒドロオキシエチルオキシ)エチル]-Fe-デューテロボルフィニル・モノアスパラギン酸 (以下 EGD-Fe-DP-AspA と云う)

(112) 2, 4-ビス[1-(2-ヒドロオキシエチルオキシ)エチル]-フェニューテロボルフィニルジアスパラギン酸(以下 E G - F e - D P - 112 と記す)

(113) 2, 4-ビス(1-ヘキシルオキシエチル)
-5-エトキシカルボン酸

M n - D P - d I A s p と言う。)

(104) 2、4-ビス(1-グラニルオキシエチル)-Mn-デューチラボルフィニルジ(ロートリフルオロメチル)フェニルアラニルジグルタミン酸(以下C.....-Mn-DP-dIPhe
C.....-dIPheと書く)

(105) 2、4-ビス(1-ドデシルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニルジ(ロートリフルオロメチル)フェニルアラニン(以下C-
-Mn-DP-diPhe-と略す)

(106) 2、4-ビス(1-ドデシルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニルジ(p-トルリフルオロメチル)フェニルアラニルジグルタミン酸(以下C₁₂-Mn-DP-diPhe(1-Fluoro-diGlu)Gluと言う)

(10.7) 2 - (1 - ドデシルオキシエチル) - 4 - エチニル - Mn - デューチロボルフィニル リ (p - トリフォルオロメチル) フェニルアラニン (以下 C₁₂H₂₅OCH₂CH₂CH₂COOMn - DP - dIPhe (10.7) と書く)

ギン蔵（以下 C, -Fe -DP -dia & p と略す）

(114) 2, 4-ビス(1-オクチルオキシエチル)-Fe-デューテロボルフィニルジアスバラギン酸(以下C.-Fe-DP-diaspとさう)

(115) 2, 4-ビス(1-デシルオキシエチル)-Fe-テューテロボルフィニルジアスパラギン酸(以下C₁₀-Fe-DP-41Aと書く)
ANAL. C, 41.4%; H, 7.1%; N, 1.5%; Fe, 10.0%; S, 1.5%; O, 23.0%.

）—Fe—テューチロボルフィニル ジアスバラ
ギン酸（以下 C₁₆—Fe—DP—dIASP と略す
）

エチニル-Fe-チヌ-テロボルフィニル ジア
スバラギン酸(以下Cis-1,5-Fe-DP-4
Aspと書く)

）—CO—チュー—テロボルフィニル ジアスパラ
ゼン酸（ATFC。—CO—DP—GIA = Pと言う

)

(119) 2, 4-ビス(1-デシルオキシエチル)-Co-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸(以下C₁₁-Co-DP-dIASPと言う)(120) 2, 4-ビス(1-ドデシルオキシエチル)-Co-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸(以下C₁₂-Co-DP-dIASPと言う)

)

(121) Cu-プロトボルフィニル モノセリン(以下Cu-PP-monoSerと言う)

(122) 2-[1-(2-ヒドロオキシエチルオキシ)エチル]-4-エチニル-Cu-デューテロボルフィリン(以下monoEG-Cu-DPと言う)

)

(123) 2, 4-ビス(1-ヘキシルオキシエチル)-Cu-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸(以下C₆-Cu-DP-dIASPと言う)

)

(124) 2, 4-ビス(1-オクチルオキシエチル)-Cu-デューテロボルフィニル ジアスバラ

)

(125) 2, 4-ビス(1-ヘキシルオキシエチル)-VO-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸(以下C₆-VO-DP-dIASPと言う)

)

(126) 2, 4-ビス(1-ヘキシルオキシエチル)-Ga-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸(以下C₆-Ga-DP-dIASPと言う)

)

(127) 2, 4-ビス(1-ヘキシルオキシエチル)-In-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸(以下C₆-In-DP-dIASPと言う)

)

(128) 2, 4-ビス(1-ヘキシルオキシエチル)-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸(以下C₆-DP-dIASPと言う)

本発明による金属ボルフィリン誘導体(I)の医薬品製剤の製造は自体公知法により行われ、本発明による(I)を適当な緩衝液で溶解するだけでよい。好適な添加物は例えば医薬的に認容で

ギン酸(以下C₁₁-Cu-DP-dIASPと言う)(129) 2, 4-ビス(1-デシルオキシエチル)-Cu-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸(以下C₁₁-Cu-DP-dIASPと言う)(130) 2, 4-ビス(1-ドデシルオキシエチル)-Cu-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸(以下C₁₂-Cu-DP-dIASPと言う)

)

(131) 2, 4-ビス(1-ヘキシルオキシエチル)-Ni-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸(以下C₆-Ni-DP-dIASPと言う)(132) 2, 4-ビス(1-ヘキシルオキシエチル)-Rh-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸(以下C₆-Rh-DP-dIASPと言う)(133) 2, 4-ビス(1-ヘキシルオキシエチル)-Pd-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸(以下C₆-Pd-DP-dIASPと言う)

る溶解補助剤(例えば有機溶媒)、pH調製剤(例えば酸、塩基、緩衝液)、安定剤(例えばアスコルビン酸)、試形剤(例えばグルコース)、等強化剤(例えば塩化ナトリウム)などが配合されても良い。

本発明による薬剤はMRI造影剤としての必要十分な特性すなわちT₁緩和時間の短縮、施設に対する特異的集積性、無光毒性、水溶性などを充分満足しているものである。

本発明による薬剤の良好な水溶性は、高濃度溶液(100mg/ml)の製造を可能とし、更に本発明による薬剤は試験管内だけでなく生体内でも高い安定性を示す。

一般に、MRI造影剤として適用するためには本発明の薬剤を5mg～50mg/kg体重の量で投与するのが望ましい。

また本発明の金属ボルフィリン化合物(I)は誘導体の種類によって腫瘍組織および個々の他の器官、例えば肝臓、腎ならびに腎臓等も別々にMRI造影することができる。

(ホ) 作用

本発明にかかる金属ボルフィリン化合物(1)は、ボルフィリン骨格の側鎖に少なくとも1つの多官能性化合物残基を有する点に化学構造上の特徴を有し、その結果種々の生理学的もしくは薬理学的特性を発揮する。

これらボルフィリン誘導体は癌細胞に選択性に作用し、かつ癌細胞からの排泄が遅い。なお、正常な臓器や細胞からは速やかに排泄されるため、それらに損傷を与えることはない。元来、ボルフィリン誘導体の殆どものは光に対して強い作用を有するが、本発明に従って金属ボルフィリン誘導体の側鎖に多官能性化合物残基を導入することによって正常組織からの排泄性を高めるとともに、光毒性の発現を極力抑制するようデザインした誘導体が可能となった。また、金属ボルフィリンの金属を常磁性金属とし常磁性金属ボルフィリン誘導体とすることによってT₁緩和時間の短縮をはかることができた。これらの特性(癌細胞性、無光毒性、T₁緩和時間の短縮)に基づき、本

次いでメタノール28mlに溶解した酢酸マンガン4水和物10.2gを加え3時間還流した(マンガンの導入)。

反応後、反応液を減圧濃縮し、残渣を2N KOH/EtOH 60mlを加えて加水分解を行った(エステルのケン化)。

1N HClで中和後、一昼夜冷蔵庫で静置すると暗赤褐色の沈殿が生成した。沈殿物を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し(溶媒: 酢酸エチル-メタノール混液)にて精製して、2,4-ビス(1-ドデシルオキシエチル)-デューテロボルフィリンのマンガン錯体を得た(1.1g)。

得られた錯体全量を常法によりジジクロヘキシルアミン(DCHA)でDCHA塩とした。

本DCHA塩全量をクロロホルム18mlおよびアセトニトリル9mlを加えて溶解した。次いでアスパラギン酸ジメチルエステル[ASP(OMe)₂]塩酸塩1.1gを加え、攪拌下にWSCO.8gを徐々に加えて2時間反応せしめ

発明の金属ボルフィリン誘導体は特定の臓器、特に癌や悪性腫瘍に対するMRI診断剤として有用である。

(ヘ) 実施例

次に実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明する。

実施例 1

金属ボルフィリン化合物(1)の合成

特願H1-146615号に掲げた方法により合成した。

出発原料としてプロトボルフィリンジメチルエステル3gを用い、これに10% HBr/H₂OAc 30mlを加え一昼夜攪拌した。続いて反応液を減圧濃縮し、残渣にアルコール類(例えばドデシルアルコール C₁₁H₂₄O)18mlを加えて、室温下、一昼夜攪拌反応した(ボルフィリン誘導体へのアルコール残基の導入)。水を加えて暗紫色沈殿物を生成せしめ濾取した(2.8g)。

得られた沈殿物をメタノール36mlに溶解し

た。反応後、反応液を水洗、分液後クロロホルム層を濃縮した。得られた粗結晶物をメタノール-酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶化を行い、2,4-ビス(1-ドデシルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニル-ジアスパラギン酸ナトラメチルエステル(1.2g)を得た。

得られたアミド体全量を常法により、KOH/EtOHで加水分解を行い目的物の粗結晶を得た。次いで、この粗結晶をオクチルシリカゲル(C₁₈)中圧高速分取液体クロマトグラフィー[溶媒: MeOH-H₂O(9:1)]にて精製を行い、2,4-ビス(1-ドデシルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニル-ジアスパラギン酸[C₁₈-Mn-DP-diAsp(73)]を得た(0.68g、全収率10.7%)。

実施例 2

C₁₈-Mn-DP-diAsp(51)の質量分析

C₁₈-Mn-DP-diAsp

(子式 : $C_{10}H_{14}N_2O_4Mn$ 、分子式量 : 1,196.58) を二次イオン質量分 法にて 本品の質量を測定した。その結果、 $m/z = 1,161, 1,183$ および $1,205$ にピークを認め、各々 $[M - 2H_2O]^{+}$ 、 $[M - 2H_2O + Na]^{+}$ および $[M - H_2O - 2H_2O + 2Na]^{+}$ であり目的物であることが確められた。 $C_{10}-Mn-DP-diAsp$ (51) の二 次イオン質量分析のスペクトルを図2に示す。

実施例 3

各薬剤の *in vitro* における T_1 緩和時間の測定および緩和度の算出

各試験体は $1/15M$ リン酸緩衝液 (pH 8.0) に溶解し、総体の濃度を約 $0.09mM$ 、 $0.18mM$ 、 $0.9mM$ 緩衝液として T_1 緩和時間の測定を行った。測定は以下の条件で行った。

測定装置 : JEOL FSE-60C

田場強度 : 1.4T

共鳴周波数 : 60MHz

測定法 : Saturation Recovery

表 1

化合物名	T_1	$1/T_1$	緩和度
(39) $C_6-Mn-DP-diAsp$	0.686	1.458	10.9
(41) $C_6-Mn-DP-diAsp$	0.781	1.280	9.6
(44) $C_{10}-(trans)-Mn-DP-diAsp$	0.718	1.393	11.2
(46) $C_{10}-Mn-DP-diGly$	1.043	0.955	6.1
(51) $C_{10}-Mn-DP-diAsp$	1.028	0.975	6.8
(53) $C_{10}-Mn-DP-diGlu$	1.243	0.805	4.9
(61) $C_{10}-(trans)-Mn-DP-diAsp$	1.040	0.962	6.7
(73) $C_{10}-Mn-DP-diAsp$	1.224	0.817	5.3
(82) $C_{10}-(trans)-Mn-DP-diAsp$	0.865	1.035	8.5
(83) $C_{10}-(trans)-Mn-DP-diGAC-diAsp$	1.080	0.943	8.5
(84) $C_{10}-(trans)-Mn-DP-diGZAC-diAsp$	1.240	0.806	7.0
(85) $C_{10}-(trans)-Mn-DP-diAsp$	1.350	0.741	4.8
(113) $C_6-Fe-DP-diAsp$	1.687	0.600	2.2
(118) $C_6-Co-DP-diAsp$	2.024	0.494	1.0
(122) $C_6-Cu-DP-diAsp$	1.954	0.509	1.2
(127) $C_6-Ni-DP-diAsp$	1.974	0.507	1.1
(131) $C_6-Ge-DP-diAsp$	1.958	0.511	1.2
(132) $C_6-In-DP-diAsp$	2.037	0.491	1.0
(133) $C_6-DP-diAsp$	2.022	0.495	0.9
79% $1/15M$ リン酸緩衝液	2.609	0.40	

ベトリ皿 (3.5cm) に入れ2日間培養した。各薬剤を種々の濃度に調製し、先のベトリ皿に加え30分間培養し、リン酸緩衝液で洗浄した。2~3分放置後 cold spot PICL-SK (halogen lamp 150W) 5分間 ($5.8mW/cm^2$) 光照射した。なお光照射は 600nm 以下の波長はカットした。

(90° - t - 90°)

パルス繰返時間 : 10sec

測定温度 : 25°C (室温)

各試験体の緩和度は、濃度と直線関係にあったのでリン酸緩衝液の緩和速度をブランクとして次式に従い緩和度を算出した。

$$\text{緩和度} = \frac{1/T_1(S) - 1/T_1(R)}{C}$$

$T_1(S)$: 試験体が存在する時の緩和速度

$T_1(R)$: 試験体が存在しない時の緩和速度

C : 試験体の濃度 (mM)

各薬剤の *in vitro* 中における T_1 緩和時間および緩和度を表1に示す。

以上の結果 Mn ポルフィリン試験体は緩和度が高く MRI 造影剤として有用であると思われた。

実施例 4

光照射による光毒性の判定 (*in vitro*)

特許 H2-080791号に掲げた方法により試験を行った。

HGC-27細胞 1×10^4 細胞 (1mL) を

その後、48時間培養し、生存細胞数を計測した。一方、対照として光照射中アルミホイルにて光を遮断した群を設けた。光細胞破壊率は ID_{50} (50%細胞増殖阻害率) により求めた。図3に $C_6-Mn-DP-diAsp$ (41) 、 $C_6-Ga-DP-diAsp$ (131) および $C_6-DP-diAsp$ (133) による細胞増殖阻害率のグラフを示す。図から明らかのように Mn 試験体である $C_6-Mn-DP-diAsp$ (41) は他の群と比較して光毒性がないことを示している。

実施例 5

$C_{10}-(trans)-Mn-DP-diAsp$

(82) 住財の調製

$C_{10}-(trans)-Mn-DP-diAsp$

(82) 5g にリン酸緩衝液 (pH 8.0) 90mLを加えて溶解し、ついで pH 調整のため 0.1N NaOH 10mLを加えて全量を 100mL (50mM/mL, pH 7.3) とした。次いで無菌通過を行いながら無菌バイアルに

5 ml) づつ分注し、MRI 造影剤とした。さらに必要に応じ分注後、使用時まで凍結保存した。

実験例 6

Cisplatin-Mn-DP-diAsp

(8.2) 注射液の TLC および HPLC における純度

実験例 5 で得られた Cisplatin-Mn-DP-diAsp (8.2) 注射液の濃度をオクチルシリカゲル (C.) 滤紙板 (RP-8, メルク社製) 上、メタノール-水混液 (95: 5) を用いて展開した。その結果 Rf = 0.6 付近にのみスポットを認めた。さらに、HPLC 分析 [カラム: ワコーシル BC (B) 4.0 × 150 mm, 溶離液: メタノール: 水: 酢酸 (87.5: 7.5: 5), 流速: 1 ml/min, 検出波長: 370 nm] を行ったところ、Rt = 4.6 分に 1 本のピークを認め純度は 98.5% 以上であった。

実験例 7

Cisplatin-Mn-DP-diAsp

Cisplatin-Mn-DP-diAsp

(8.2) 注射液の血漿中での純度を経時的に TLC 分析および HPLC 分析することにより本薬剤の擬似 in vivo 中での安定性を評価した。

実験例 5 と同様に調製した Cisplatin-Mn-DP-diAsp (8.2) 注射液を生理的食塩水で 2.6 倍に希釈し 20 mg/ml の濃度とし、これと同量の新鮮凍結血漿を加えて (10 mg/ml, pH 7.1)、体温 (36.5°C) 、遮光下に静置し、本剤調製時、1 日、1 週間、2 週間、および 3 週間後に実験例 6 に準じて、本剤の TLC および HPLC 純度を測定した。

その結果、各測定時点での本薬剤の化学的純度は TLC 分析では 1 スポット、HPLC 分析では約 98.5% であり本薬剤は少なくとも 3 週間安定であることが分かった。

実験例 8

Cisplatin-Mn-DP-diAsp

(8.2) の担癌動物実験

Cisplatin-Mn-DP-diAsp

(8.2) 注射液の in vitro 中での安定性

Cisplatin-Mn-DP-diAsp

(8.2) 注射液の純度を経時的に TLC 分析および HPLC 分析することにより本薬剤の in vitro 中での安定性を評価した。

実験例 5 に使って調製した Cisplatin-Mn-DP-diAsp (8.2) 注射液を生理的食塩水で 5 倍に希釈し 10 mg/ml の濃度とし、室温、遮光下に静置し、本剤調製時、1 日、1 週間、1 か月、および 1 か年後に実験例 6 に準じて、本剤の TLC および HPLC 純度を測定した。

その結果、各測定時点での本薬剤の化学的純度は TLC 分析では 1 スポット、HPLC 分析では約 98.5% であり本薬剤は少なくとも 1 か年安定であることが分かった。

実験例 9

Cisplatin-Mn-DP-diAsp

(8.2) 注射液の新鮮凍結血漿 (in vivo) 中での安定性

(8.2) の人乳癌移植 SHR ラットにおける MRI 造影効果を検討した。

Cisplatin-Mn-DP-diAsp

(8.2) 注射液 (投与量 7.5 mg/kg) を人乳癌移植 SHR ラットに静注し、6 時間後に MRI 撮像した。本薬剤投与による撮像結果から、腫瘍が明瞭に描画することが分かった。その MRI 観像を第 4 図および第 5 図に示す。

実験例 10

試験群 [C. - Mn-DP-diAsp (4.1) および Cisplatin-Mn-DP-diAsp (8.2)] ならびに対照群 (薬剤非投与, Mn-TPPS) の担癌動物実験

試験群 [C. - Mn-DP-diAsp (4.1) および Cisplatin-Mn-DP-diAsp (8.2)] ならびに対照群 (薬剤非投与, Mn-TPPS) のコロニ 26 (大腸癌) 移植マウスにおける MRI 造影効果を検討した。

試験群 [C. - Mn-DP-diAsp (4.1) および Cisplatin-Mn-DP-diAsp (8.2)]

Asp (82) ならびに対照群 (薬剤非投与, Mn-TPPS) 住創液 (投与量 50 mg/kg) をコロン 26 (大脳癌) 移植マウスに静注し、3時間後 MRI 撮像した。薬剤投与による撮像結果から、試験群 [$\text{C}_{12}-\text{Mn-DP-diAsp}$ (41) および $\text{C}_{12}-\text{Mn-DP-diAsp}$ (82)] は対照群には見られない明確な腫瘍信号を示していた。その MRI 図像を第 6 図に示す。

実験例 11

試験群 [$\text{EG}-\text{Mn-DP-diAsp}$ (22), $\text{C}_{12}-\text{Mn-DP-diAsp}$ (38) および $\text{C}_{12}-\text{Mn-DP-diAsp}$ (73)] ならびに対照群 (薬剤非投与, Mn-TPPS) の粗癌動物実験

試験群 [$\text{EG}-\text{Mn-DP-diAsp}$ (22), $\text{C}_{12}-\text{Mn-DP-diAsp}$ (38) および $\text{C}_{12}-\text{Mn-DP-diAsp}$ (73)] ならびに対照群 (薬剤非投与, Mn-TPPS) のコロン 26 (大脳癌) 移植マウスにおける MRI 撮

の入乳癌移植 SHR ラットにおける MRI 造影効果を検討した。

試験群 [$\text{C}_{12}-\text{Mn-DP-diAsp}$ (73) および $\text{C}_{12}-\text{Mn-DP-diAsp}$ (82)] ならびに対照群 (薬剤非投与) 各住創液 (投与量 10 mg/kg) を入乳癌移植 SHR ラットに静注し、6時間後および 24 時間後 MRI 撮像した。(ただしこの撮像に際しては脂肪剤限部処理を施した。) 薬剤投与による撮像結果から、試験群特に $\text{C}_{12}-\text{Mn-DP-diAsp}$ (73) は明確な腫瘍信号を示していたが薬剤無投与では腫瘍信号が出来なかった。その MRI 図像を第 9 図および第 10 図に示す。

(ト) 発明の効果

本発明のポルフィリン誘導体 (1) は *in vitro* および *in vivo* において安定な化合物であり容易に調製することができる。該ポルフィリン誘導体は癌細胞への集積性を有し、しかも正常細胞に対して毒性を発現することができなく、緩和度も高いので MRI 造影剤に理想的な誘導体である。また、

効果を検討した。

試験群 [$\text{EG}-\text{Mn-DP-diAsp}$ (22), $\text{C}_{12}-\text{Mn-DP-diAsp}$ (38) および $\text{C}_{12}-\text{Mn-DP-diAsp}$ (73)] ならびに対照群 (薬剤非投与, Mn-TPPS) 各住創液 (投与量 30 mg/kg) をコロン 26 (大脳癌) 移植マウスに静注し、6 時間後 MRI 撮像した。薬剤投与による撮像結果から、試験群特に $\text{C}_{12}-\text{Mn-DP-diAsp}$ (73) は明確な腫瘍信号を示していたが対照群では腫瘍信号が出来なかった。その MRI 図像を第 7 図および第 8 図に示す。

実験例 12

試験群 [$\text{C}_{12}-\text{Mn-DP-diAsp}$ (73) および $\text{C}_{12}-\text{Mn-DP-diAsp}$ (82)] ならびに対照群 (薬剤非投与) の粗癌動物実験

試験群 [$\text{C}_{12}-\text{Mn-DP-diAsp}$ (73) および $\text{C}_{12}-\text{Mn-DP-diAsp}$ (82)] ならびに対照群 (薬剤非投与)

の癌の病変を投与後僅かな時間で鮮明にかつ迅速に検査できる。

このような特性に鑑み、該ポルフィリン誘導体は MRI 用剤および各種検査器の診断剤としてきわめて有用である。

4. 図面の簡単な説明

第 1 図および第 2 図は $\text{C}_{12}-\text{Mn-DP-diAsp}$ (43) および $\text{C}_{12}-\text{Mn-DP-diAsp}$ (51) の二次イオン質量スペクトルをそれぞれ示す。

第 3 図は次の各種薬剤投与後の細胞増殖阻害率を示す。

● : $\text{C}_{12}-\text{Mn-DP-diAsp}$ (41)

光照射無し

○ : $\text{C}_{12}-\text{Mn-DP-diAsp}$ (41)

光照射有り

▲ : $\text{C}_{12}-\text{Ga-DP-diAsp}$ (131)

光照射無し

△ : $\text{C}_{12}-\text{Ga-DP-diAsp}$ (131)

光照射有り

■ : C₆-DP-diAcp (133)

光照射無し

□ : C₆-DP-diAcp (133)

光照射有り

第4図および第5図は C₆-Mn-DP-diAcp (82) 投与 6 時間後の乳癌移植 SHR ラットにおける MRI 図像の写真、

第6図は左側から薬剤非投与、C₆-Mn-DP-diAcp (41)、C₆-Mn-DP-diAcp (82) および Mn-TPPS の投与 3 時間後のコロン 26 (大腸癌) 移植マウスの MRI 図像の写真、

第7図は左側から薬剤非投与、C₆-Mn-DP-diAcp (73)、EG-Mn-DP-diAcp (22)、C₆-Mn-DP-diAcp (38)、Gd-ATN-10 および Mn-TPPS 投与 5 時間後のコロン 26 (大腸癌) 移植マウスの MRI 図像の写真、

第8図は C₆-Mn-DP-diAcp (73) 投与 5 時間後のコロン 26 (大腸癌) 移植マウ

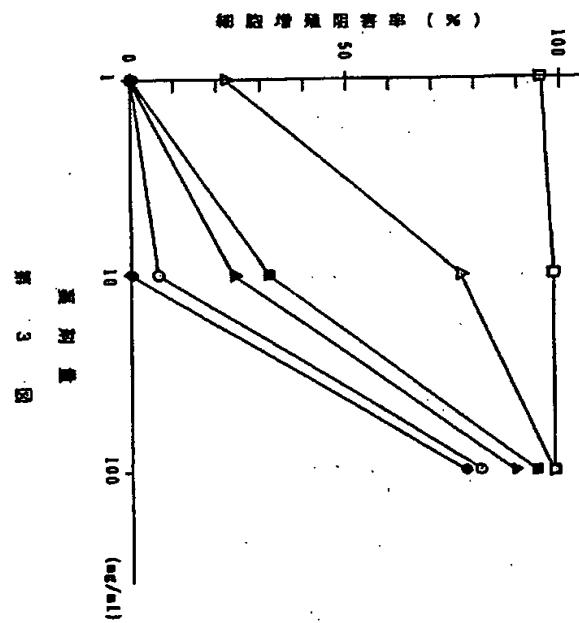
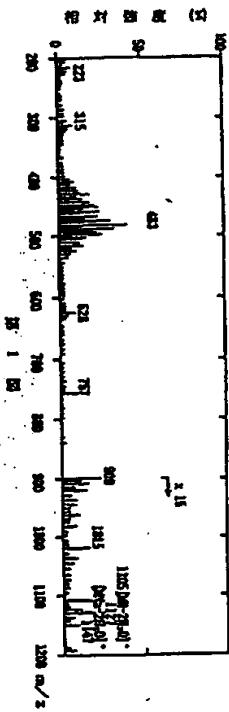
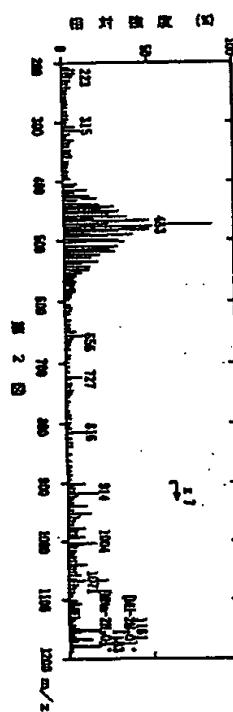
スの MRI 図像の写真、

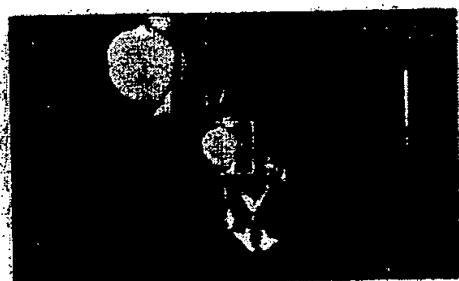
第9図は上段から C₆-Mn-DP-diAcp (73) 投与 6 時間後、投与 24 時間後および薬剤非投与の人乳癌移植 SHR ラットにおける MRI 図像の写真、

第10図は上段から C₆-Mn-DP-diAcp (82) 投与 6 時間後、投与 24 時間後および薬剤非投与の人乳癌移植 SHR ラットにおける MRI 図像の写真をそれぞれ示す (矢印の部分が腫瘍である)。

特許出願人 東洋薬有工業株式会社

代理人弁護士 高橋 三郎

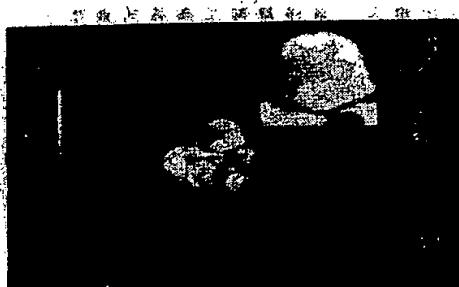




第 4 図



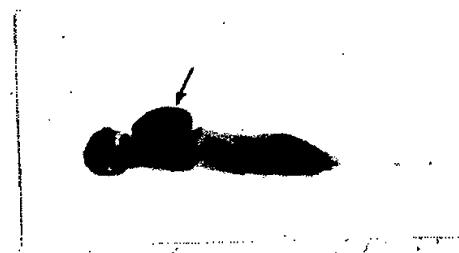
第 6 図



第 6 図



第 7 図



第 8 図



第 9 図



第 10 図

手続補正書（方式）

平成2年10月23日

特許庁長官 植松 敏 肇

1. 事件の表示 平成2年特許願第168499号
2. 発明の名称 ポルフィリン誘導体とその用途
3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 岡山県浅口郡里庄町大字浜中
75番地の1

名称 東洋薄荷工業株式会社

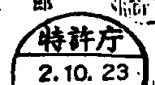
代表取締役 東山龍雄

4. 代理人 甲180

住所 東京都千代田区丸の内2-4-1
丸ビル654区 電話 03 (281) 0075

氏名 弁護士 高橋三郎

方式審査



5. 補正命令の日付

平成2年9月10日（発送日平成2年9月25日）

6. 補正の対象

明細書の図面の簡単な説明の欄

7. 補正の内容

明細書の図面の簡単な説明の中

- (a) 55頁7行目の17字目と18字目との間に
- (b) 55頁12行目の11字目と12字目との間に
- (c) 55頁18行目の11字目と12字目との間に
- (d) 56頁1行目の7字目と8字目との間に
- (e) 56頁5行目の6字目と7字目との間に
- (f) 56頁9行目の12字目と13字目との間にそれぞれ「による生物の形態について」なる文字を挿入する。

以上

(54) PORPHYRIN DERIVATIVE AND USE THEREOF

(11) 4-59779 (A) (43) 26.2.1992 (19) JP

(21) Appl. No. 2-168499 (22) 28.6.1990

(71) TOYOU HATSUKA KOGIYOU K.K. (72) ISAO SAKATA(4)

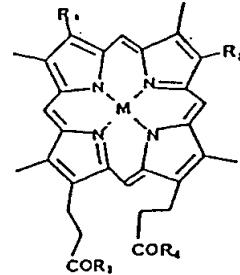
(51) Int. Cl⁸. C07D487/22, A61K49/00

NEW MATERIAL: A metal porphyrin compound of the formula { R } and R₂ are each -CH=CH₂, -CH(OR)CH₃, or -CH(O-lower alkylene-O)nRCH₃; R₃ and R₄ are each -OH or residue formed by eliminating H from polyfunctional compound; n is 1 or 2; R is H, alkyl, alkenyl, perfluoroalkyl or residue formed by eliminating OH from cyclic or polyfunctional compound; M is metal}.

EXAMPLE: 2,4-Bis(1-dodecyloxyethyl)-Mn-deuteroporphynyl diaspurate.

USE: A contrast medium for nuclear magnetic resonance, a diagnostic agent for nuclear magnetic resonance.

PREPARATION: For example, a porphyrin compound having R₁ or R₂ corresponding to the formula is prepared, and a metal is introduced into this compound, and residues of a polyfunctional compound (e.g. amino acid) are bound to the R₃ and R₄ of the resulting metal porphyrin compound, thus obtaining the objective porphyrin derivative of the formula.



(54) PORPHYRIN COMPOUND

(11) 4-59780 (A) (43) 26.2.1992 (19) JP

(21) Appl. No. 2-169329 (22) 27.6.1990

(71) RICOH CO LTD (72) NAGAO KOBAYASHI

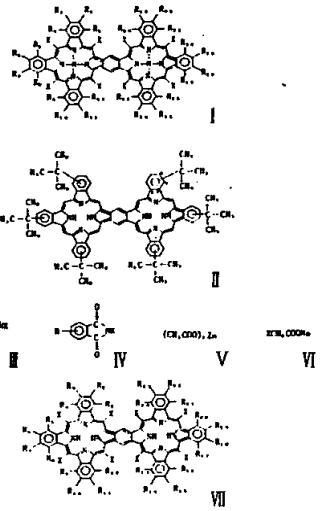
(51) Int. Cl⁸. C07D487/22//B41M5/26, G03G5/06, H01L29/28, H01L31/04

NEW MATERIAL: A compound of formula I (R₁-R₂₄ are each H, alkyl, alkoxy, halogen, nitro, amino, aromatic hydrocarbon or heterocycle; X is H, alkyl, aromatic hydrocarbon or heterocycle; M is H, metal, metal oxide or metal halide).

EXAMPLE: A compound of formula II.

USE: A dye, catalyst, electrophotographic sensitizer, photoelectric conversion element, optical recording medium, etc.

PREPARATION: For example, a reaction is made between compounds of formulas III, IV, V, and VI, respectively, into a compound of the formula I (where, M is Zn). Thence, this compound is put to Zn elimination into a new intermediate of formula VII, and a metal is then introduced into this intermediate, thus obtaining the objective compound of the formula I.



(54) CEPHALOSPORIN DERIVATIVE

(11) 4-59781 (A) (43) 26.2.1992 (19) JP

(21) Appl. No. 2-171981 (22) 28.6.1990

(71) OTSUKA PHARMACEUT CO LTD (72) HIROSHI ISHIKAWA(6)

(51) Int. Cl⁸. C07D501/36, A61K31/545, A61K31/55, C07D513/04

NEW MATERIAL: A compound of formula I (X and Y are such that one of them is methylene, the other being S; Z is alkylene; R¹ is heterocyclic thiomethyl having 1-4 heteroatom(s) (N or S) (heterocyclic fragment may have alkyl, carboxyalkyl, carboxy or OH); R² is carboxyl or carboxylate) or its salt.

EXAMPLE: (6S,7S)-7-((Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(1,5-dihydroxy-4-pyridon-2-ylmethoxyimino)acetamido)-3-(5-carboxymethyl-4-methylthiazol-2-ylthiomethyl)-isocephem-4-carboxylic acid.

USE: An antifungal agent.

PREPARATION: For example, one of compounds of formula IV including the objective compound of the formula I can be obtained by reaction between an amino compound of formula II (R³ is H or ester residue) and a carboxylic acid compound of formula III (R⁴ and R⁶ are each R⁵).

